

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

Date de la mise à la disposition du public

de la demande . . . . . 26 septembre 1969.

(51) Classification internationale . . . . . A 61 k 21/00//C 07 d 99/00.

(21) Numéro d'enregistrement national . . . . . 69 02247.

(22) Date de dépôt . . . . . 3 février 1969, à 13 h 35 mn.

(71) Déposant : Société dite : BEECHAM GROUP LIMITED, résidant en Grande-Bretagne.

Mandataire : Cabinet Maulvault.

(54) Procédé pour la préparation d'une nouvelle pénicilline.

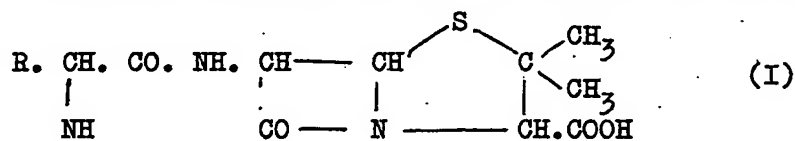
(72) Invention :

(30) Priorité conventionnelle :

(32) (33) (31) Demandes de brevets déposées en Grande-Bretagne le 3 février 1968, n° 5.574/  
1968 et le 14 août 1968, n° 38.789/1968, au nom de la demanderesse.

La présente invention concerne une nouvelle pénicilline et plus particulièrement une nouvelle pénicilline et ses variétés dérivées de l'acid 6-amino-pénicillanique, qui sont importantes en tant qu'agents antibactériens, suppléments alimentaires dans l'alimentation animale, agents de traitement de la mammite du bétail et agents thérapeutiques pour l'homme et accessoirement la volaille et les autres animaux. Ces composés permettent spécialement de traiter certaines maladies infectieuses causées par les bactéries Gram-négatives et Gram-positives.

L'invention concerne une pénicilline de formule générale:

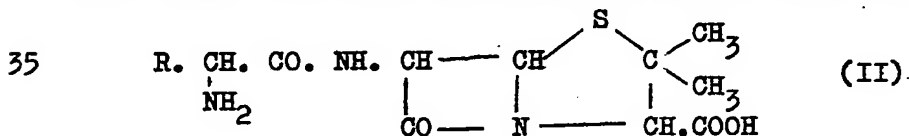


$\text{X} = \text{C} - \text{NH} - \text{Y} - \text{R}^1$

et ses sels non toxiques, formule dans laquelle R est un groupe phényle, phényle substitué ou thiényl,  $\text{R}^1$  est un groupe alcoyle, alcényle, aryle, aralcoyle, alcoyloxy, aryloxy, aralcoyloxy, alcoylthio, arylthio, aralcoylthio ou hétérocyclique pouvant être substitué, X est un atome de soufre ou d'oxygène et Y représente CO ou  $\text{SO}_2$ .

Les sels sont les sels non toxiques comprenant les sels métalliques non toxiques comme les sels de sodium, de potassium, de calcium, et d'aluminium, d'ammonium et d'ammonium substitué, par exemple des sels d'amines non toxiques comme les trialkoyl-amines, notamment la triéthylamine, la procaine, la dibenzylamine, la N-benzyl bêta-phénéthylamine, la 1-éphénamine, la N,N'-dibenzyléthylènediamine, la déshydroabiétylamine, la N,N'-bis-déshydroabiétyléthylènediamine, et d'autres amines employées pour former des sels avec la benzylpénicilline.

L'invention concerne en outre un procédé pour la préparation de pénicilline de formule générale (I), selon lequel on fait réagir une alpha-aminopénicilline de formule générale



avec un isocyanate ou un isothiocyanate de formule générale  $\text{R}^1 - \text{Y} - \text{N} = \text{C} = \text{X}$ , formules dans lesquelles R,  $\text{R}^1$ , X et Y ont la signification déjà indiquée.

L'alpha-aminopénicilline (II) peut être employée sous l'une ou l'autre de ses formes épimères ou sous forme de mélange DL pour fournir la forme correspondante de pénicilline (I). Quand R représente un groupe phényle, il est préférable d'utiliser la

5 D-alpha-aminobenzylpénicilline comme pénicilline de départ, afin d'obtenir des produits plus actifs.

Les exemples suivants illustrent l'invention ; les détails de mise en oeuvre peuvent être modifiés, dans le domaine des équivalences techniques, sans s'écarter de l'invention.

10

EXEMPLE N° 1

D-alpha-[ N-alpha-(benzyloxycarbonyl) phénylacéthylthio-uréido] benzylpénicilline.

On mélange 2,7 g (0,01 mole) de phénylmalonate de monobenzyle avec 10 ml de chlorure de thionyle et on chauffe au bain-

15 marie à 75°C pendant une heure. On fait évaporer l'excès de chlorure de thionyle sous pression réduite. On fait dissoudre le résidu dans 5 ml de benzène anhydre et on fait évaporer à nouveau pour éliminer le chlorure de thionyle résiduel. On fait dissoudre le résidu final dans 10 ml de toluène anhydre, on traite

20 avec 1,76 g (0,011 mole) de thiocyanate de plomb et on chauffe, en agitant, dans un bain d'huile à 120°C pendant une heure. On refroidit le mélange, on filtre sur de la Célite et on fait évaporer le filtrat sous pression réduite pour obtenir l'isothiocyanate de alpha-(benzyloxycarbonyl) phénylacétyle brut. On fait

25 redissoudre le produit brut dans 10 ml de chlorure de méthylène et on l'ajoute, en refroidissant et en agitant, à une solution de 3,49 g (0,01 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre dans un mélange de 20 ml de chlorure de méthylène et de 3 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange à 0°C pendant 1 ½ heure.

30 On extrait la solution claire avec deux fois 20 ml d'eau, on réunit les extraits aqueux, on les recouvre avec 40 ml d'éther et on acidifie à un pH égal à 1,5 avec de l'acide chlorhydrique N. On sépare la couche étherée et on extrait à nouveau la couche aqueuse avec deux fois 40 ml d'éther. On lave les extraits étherés réunis avec 10 ml d'eau et on sèche sur du sulfate de magné-

35 sium anhydre. On traite la solution étherée anhydre avec 6 ml d'une solution 1,67N de 2-éthylhexanoate de sodium dans la méthylisobutylcétone. On filtre le solide précipité, on le lave avec de l'éther anhydre et on sèche sous vide sur de l'anhydride

40 phosphorique pour obtenir 4,07 g (59,7 %) de sel de sodium de la

pénicilline sous forme de solide non cristallin jaune.

EXEMPLE N° 2

D-alpha-(N-acétylthiouréido) benzylpénicilline.

On ajoute, en refroidissant et en agitant, une solution de  
5 1,01 g (0,01 mole) d'isothiocyanate d'acétyle dans 10 ml de  
chlorure de méthylène à une solution claire de 3,49 g (0,01 mole)  
de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre dans un mélange de 20  
ml de chlorure de méthylène et 3 ml de triéthylamine à 0°C. On  
agite le mélange à 0°C pendant 1½ heure et on le traite comme  
10 décrit dans l'exemple N° 1 pour obtenir 3,57 g (75,7 %) de sel  
de sodium de pénicilline sous forme de solide non cristallin in-  
colore.

EXEMPLE N° 3

D-alpha-(N-benzoylthiouréido) benzylpénicilline.

15 Par traitement de 6,98 g (0,02 mole) de D-alpha-aminobenzyl-  
pénicilline anhydre dans 75 ml de chlorure de méthylène avec 7,0  
ml de triéthylamine durant trente minutes à la température am-  
biente, puis concentration de la solution à température et sous  
pression réduites, on isole le sel de triéthylamine de la D-alpha  
20 aminobenzylpénicilline sous forme de solide incolore. On ajoute  
à une solution de ce sel dans 60 ml de chlorure de méthylène un  
solution de 3,26 g (0,02 mole) d'isothiocyanate de benzoyle dans  
10 ml de chlorure de méthylène et on agite le mélange à la tem-  
pérature ambiante pendant deux heures. L'évaporation de la solu-  
25 tion claire à basse température et sous pression réduite donne  
le sel de triéthylamine de pénicilline brut sous forme de solide  
amorphe, avec un rendement pondéral de 98 %. On fait dissoudre  
le solide dans 200 ml d'eau, on ajoute 100 ml d'acétate d'éthyle  
et on ajuste le pH de la phase aqueuse à 2,0 avec de l'acide  
30 chlorhydrique N. On sépare la couche acétate d'éthyle, on extrait  
la phase aqueuse avec deux fois 100 ml d'acétate d'éthyle, on  
réunit tous les extraits dans l'acétate d'éthyle et on les lave  
avec 100 ml d'eau, puis on extrait avec une solution N de bicar-  
bonate de sodium à un pH de 7,2. On concentre l'extrait aqueux  
35 à basse température et sous pression réduite pour obtenir un ré-  
sidu visqueux que l'on sèche sous vide sur de l'anhydride phos-  
phorique, ce qui donne le sel de sodium de la pénicilline sous  
forme de solide blanc avec un rendement pondéral de 79 %.

La pureté du produit est estimée à 74 % par analyse colori-  
40 métrique avec l'hydroxylamine.

EXEMPLE N° 4D-alpha-(N-2-furoylthiouréido) benzylpénicilline.

On ajoute en agitant et en refroidissant, une solution de 1,53 g (0,01 mole d'isothiocyanate de 2-furoyle dans 10 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre dans un mélange de 20 ml de chlorure de méthylène et 3 ml de triéthylamine à 0°C. On agite la solution à 0°C pendant 1 ½ heure. A la fin de la réaction, on filtre le solide qui se sépare, on le lave avec du chlorure de méthylène froid et on sèche sous vide pour obtenir 3,22 g (53,4 %) de sel de triéthylamine de pénicilline sous forme de solide cristallin incolore.

Analyse :  $C_{28}H_{36}O_6N_5S_2 \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$  : calculé : C 53,40 % ; H 6,24 %  
N 11,12 % ; S 10,19 %                      trouvé ; C 53,56 % ; H 6,00 %  
N 10,79 % ; S 10,17 %

On traite le filtrat obtenu à partir du mélange réactionnel comme décrit dans l'exemple N° 1, en utilisant de l'acétate d'éthyle au lieu d'éther pour l'extraction, et on obtient 1,72 g (32,8 %) de sel de sodium de la pénicilline sous forme de solide non cristallin jaune.

EXEMPLE N° 5D-alpha-(N-p-chlorobenzoylthiouréido) benzylpénicilline

On ajoute, en refroidissant et en agitant, une solution de 1,97 g (0,01 mole) d'isothiocyanate de p-chloro-benzoyle dans 10 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de 3,49 g (0,01 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre dans un mélange de 20 ml de chlorure de méthylène et 3 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant deux heures. On isole la pénicilline comme décrit dans l'exemple n° 4 pour obtenir :-

a) le sel de triéthylamine cristallin incolore : 2,25 g (34,8 %)  
Analyse :  $C_{30}H_{38}O_5N_5S_2Cl \cdot H_2O$  ; Calculé : C 54,06 % ; H 6,05 % ;  
N 10,51 % ; S 9,62 % ; Cl 5,32 % Trouvé ; C 53,83 % ; H 5,88 % ;  
N 9,95 % ; S 9,99 % ; Cl 5,80 %.

b) le sel de sodium, solide non cristallin de couleur crème :  
2,57 g (45,3 %).

EXEMPLE N° 6D-alpha-(N-p-méthoxybenzoylthiouréido) benzylpénicilline

On ajoute, en refroidissant et en agitant, une solution de 1,93 g (0,01 mole) d'isothiocyanate de p-méthoxy-benzoyle dans

- 10 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de 3,49 g (0,01 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre dans un mélange de 20 ml de chlorure de méthylène et 3 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange réactionnel pendant deux heures à 0°C et on secoue avec 20 ml d'eau. On filtre le solide qui se sépare, on lave avec du chlorure de méthylène froid et on sèche sous vide sur de l'anhydride phosphorique pour obtenir 4,8 g (74,6 %) de sel de triéthylamine de pénicilline sous forme de solide cristallin incolore.
- 10 Analyse :  $C_{31}H_{41}O_6N_5S_2 \cdot H_2O$  ; Calculé : C 56,25 % ; H 6,55 % ; N 10,59 % ; S 9,69 % ; Trouvé : C 56,08 % ; H 6,12 % ; N 10,22 % ; S 9,62 %

- On traite le filtrat obtenu ci-dessus comme décrit dans l'exemple N° 4 pour obtenir une seconde récolte de 0,6 g (10,6 %) de sel de sodium de pénicilline sous forme de solide cristallin de couleur crème.

#### EXEMPLE N° 7

##### D-alpha-(N-benzoyluréido) benzylpénicilline.

- On refroidit à 5°C une suspension de 6,98 g (0,02 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline dans 75 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 11 ml de triéthylamine et on agite le mélange pendant 45 minutes à la température ambiante. On filtre le mélange, puis on refroidit à 0°C le filtrat clair, auquel on ajoute goutte à goutte une solution de 2,9 g (0,02 mole) d'isocyanate de benzyle dans 10 ml de chlorure de méthylène. On agite le mélange à 0°C pendant encore deux heures et on concentre la solution claire résultante à basse température et sous pression réduite. On ajoute 100 ml d'eau, puis 100 ml d'acétate d'éthyle et on acidifie la phase aqueuse à un pH de 2,0 avec de l'acide chlorhydrique N. On sépare la couche acétate d'éthyle et on la combine à deux autres extraits avec 100 ml d'acétate d'éthyle obtenus à partir de la couche aqueuse. On lave les extraits organiques combinés avec 100 ml d'eau et 150 ml de saumure saturée et on clarifie par filtration sur de la Célite. On traite la solution avec 10 ml d'une solution 2N de 2-éthylhexanoate de potassium dans l'isopropanol. On triture l'huile qui se sépare avec de l'éther anhydre et on filtre; on sèche le solide résultant sous vide. On fait digérer ce solide dans 165 ml d'eau, on agite vigoureusement et on sépare la matière insoluble par décantation.
- 40 On acidifie la solution à un pH de 1,8 avec de l'acide chlorhy-

driqu N, on filtre le précipité résultant et on le lave à l'eau. Après séchage sous vide sur de l'anhydride phosphorique, on fait dissoudre le solide dans 200 ml d'acétate d'éthyle et on traite avec 10 ml d'une solution 2N de 2-éthylhexanoate de potassium dans l'isopropanol. On triture l'huile résultante avec de l'éther anhydre pour obtenir le sel de potassium de pénicilline, sous forme de solide incolore, avec un rendement pondéral de 51 %.

La pureté du produit est estimée à 92 % par analyse colorimétrique avec l'hydroxylamine.

10

EXEMPLE N° 8D-alpha-(N-p-méthoxybenzoyluréido) benzylpénicilline.

On ajoute, en agitant et en refroidissant, une solution de 1,77 g (0,01 mole) d'isocyanate de p-méthoxy-benzoyle dans 10 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de 3,49 g (0,01 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre dans un mélange de 20 ml de chlorure de méthylène et de 3 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange à 0°C pendant deux heures et on filtre sur de la Célite pour clarifier. On extrait le filtrat deux fois avec 20 ml d'eau, on réunit les extraits aqueux et on les lave avec 20 ml d'éther. On recouvre la couche aqueuse avec 30 ml d'acétate d'éthyle et on acidifie à un pH de 1,5 avec de l'acide chlorhydrique N. On sépare la couche organique et on réextrait la couche aqueuse avec deux fois 30 ml d'acétate d'éthyle. On lave les extraits organiques réunis avec 10 ml d'eau et on sèche sur du sulfate de magnésium. On traite la solution d'acétate d'éthyle anhydre avec 6 ml d'une solution 1,67 N de 2-éthylhexanoate de sodium dans la méthylisobutylcétone. On filtre le solide précipité, on le lave avec de l'éther anhydre et on sèche sous vide pour obtenir 4,64 g (84,7 %) de sel de sodium de pénicilline sous forme de solide non cristallin incolore.

30

EXEMPLE N° 9D-alpha-(N-p-chlorobenzoyluréido) benzylpénicilline.

On ajoute, en agitant et en refroidissant, une solution de 1,87 g (0,01 mole) d'isocyanate de p-chlorobenzoyle dans 10 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de 3,49 g (0,01 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre dans un mélange de 20 ml de chlorure de méthylène et de 3 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant deux heures et on traite comme décrit dans l'exempl N° 8 pour obtenir 3,44 g (61,5 %) de sel de sodium de pénicilline sous forme de solide

40



non cristallin incolore.

EXEMPLE N° 10

D-alpha-(N-2-thénocylthiouréido) benzylpénicilline.

On ajoute, en agitant et en refroidissant, une solution de  
5 1,69 g (0,01 mole) d'isothiocyanate de 2-thénocyle dans 10 ml de  
chlorure de méthylène à une solution claire de 3,49 g (0,01 mole)  
de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre dans un mélange de  
20 ml de chlorure de méthylène et de 3 ml de triéthylamine à 0°C.  
On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant deux heures et on  
10 isole la pénicilline comme décrit dans l'exemple n° 4, pour ob-  
tenir :

a) le sel de triéthylamine de la pénicilline : 3,03 g (49%)  
sous forme de solide cristallin incolore ;

Analyse :  $C_{28}H_{37}O_5N_5S_3 \cdot H_2O$  ; Calculé : C 52,75 % ; H 6,00 % ;  
15 N 10,68 % ; S 14,67 % Trouvé : C 52,38 % ; H 5,89 % ;  
N 10,63 % ; S 13,94 %

b) le sel de sodium de la pénicilline : 1,8 g (33,3 %) sous  
forme de solide non cristallin de couleur crème.

EXEMPLE N° 11

20 D-alpha-(N-3-nicotinocylthiouréido) benzylpénicilline.

On fait réagir une solution de 1,64 g (0,01 mole) d'isothio-  
cyanate de 3-nicotinocyle avec 3,49 g (0,01 mole) de D-alpha-ami-  
nobenzylpénicilline anhydre comme décrit dans l'exemple N° 4. On  
isole la pénicilline sous forme :

25 a) du sel de triéthylamine : 4,1 g (66,8 %) ; solide cristal-  
lin incolore :

Analyse  $C_{29}H_{38}O_5N_6S_2 \cdot H_2O$  ; Calculé C 55,05 % ; H 6,37 % ;  
N 13,28 % ; S 10,13 % Trouvé C 54,40 % ; H 6,02 % ;  
N 12,81 % ; S 9,85 %

30 b) du sel de sodium : 1,34 g (25,1 %) : solide non cristal-  
lin crème.

EXEMPLE N° 12



D-alpha-(N-3-thénocylthiouréido) benzylpénicilline.

On ajoute, en agitant et en refroidissant, une solution de  
35 1,69 g (0,01 mole) dans 10 ml de chlorure de méthylène à une so-  
lution claire de 3,49 g (0,01 mole) de D-alpha-aminobenzylpéni-  
cilline anhydre dans un mélange de 20 ml de chlorure de méthyl-  
ène et de 3 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange à  
0°C pendant deux heures et on fait évaporer à basse température  
40 t s us pression réduit . On r c uvre le résidu dissous dans 200

ml d'eau avec 50 ml d'acétate d'éthyle et on ajuste le pH à 1,5 avec de l'acide chlorhydrique N. On sépare la couche acétate d'éthyle et on extrait la couche aqueuse avec deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle. On lave les extraits dans l'acétate d'éthyle réunis avec 50 ml d'eau et on sèche sur du sulfate de magnésium anhydre. On traite la solution séchée avec 6 ml d'une solution 1,67 N de 2-éthyl-hexanoate de sodium dans la méthylisobutylcétone. On filtre le solide précipité, on le lave avec de l'éther anhydre et on sèche sous vide, pour obtenir 4,52 g (83,7 %) de sel de sodium de pénicilline sous forme de solide non cristallin incolore.

#### EXEMPLE N° 13

On prépare les pénicillines suivantes de formule générale (I), R = phényle, Y = CO et X = S, comme décrit dans l'exemple N° 12 et on isole leurs sels de sodium non cristallins:

	R <sup>1</sup>	Rend <sup>t</sup> %
a	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	62
b	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	62
c	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	86
d	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	84
e	 CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	78
f	 CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	85

#### EXEMPLE N° 14

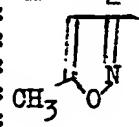
On prépare les pénicillines suivantes de formule générale (I), R = phényle, Y = CO et X = O, comme décrit dans l'exemple N° 8 et on isole leurs sels de sodium non cristallins.

(Tableau voir, page suivante)

#### EXEMPLE N° 15

##### D-alpha-(N-p-cyanobenzoyluréido) benzylpénicilline

On ajoute, en agitant et en refroidissant, une solution de 4,3 g (0,025 mole) d'isocyanate de p-cyanobenzoyle dans 30 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de 8,73 g (0,025 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre dans un mélange de 50 ml de chlorure de méthylène et de 7,5 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant deux heures et on fait évaporer sous pression réduite et à basse température. On recouvre le résidu dissous dans 250 ml d'eau avec 75 ml

		R <sup>1</sup>	Rend <sup>b</sup> %
5	a	α-furyl	82,5
	b	α-thienyl	81,6
	c	β-thienyl	76,5
	d	CH <sub>3</sub> -	61,5
	e	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	74,0
10	f	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	12,5
	g	o-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	79,7
	h	m-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	82,9
	i	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub> -	74,5
	j	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	74,0
15	k	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	73,7
	l	CCl <sub>3</sub>	86,2
	m	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> O-	81,5
	n	p-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	76,9
	p		86,0
20	q	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	80,0
	r	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O-	83,0
	s	p-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> OOCNH)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	74,6
	t	p-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	63,1
	u	p-F C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	74,7
25	v	2,6-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	99,5

d'acétate d'éthyle et on ajuste le pH à 1,5 avec de l'acide chlorhydrique N. On sépare la couche formée d'acétate d'éthyle et on extrait la phase aqueuse avec deux fois 75 ml d'acétate d'éthyle. La pénicilline base libre se sépare des extraits dans l'acétate d'éthyle réunis et on la filtre, on lave avec de l'acétate d'éthyle et on sèche sous vide pour obtenir 8,21 g (63 %) de solide cristallin incolore.

35 Analyse : C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>N<sub>5</sub>S. H<sub>2</sub>O ; Calculé : C 55,62 % ; H 4,67 % ; N 12,97 % ; S 5,94 % Trouvé : C 55,52 % ; H 4,82 % ; N 12,10 % ; S 5,97 %.

On traite les liqueurs-mères d'acétate d'éthyle comme décrit dans l'exemple N° 8 pour obtenir le sel de sodium de pénicilline 2,42 g (17,8 %) sous forme d solide non cristallin

incolore.

EXEMPLE N° 16

D-alpha-(N-p-iodobenzoyluréido) benzylpénicilline.

On fait réagir une solution de 6,53 g (0,025 mole) d'isocyanate de p-iodobenzoyle dans 30 ml de chlorure de méthylène avec 8,73 g (0,025 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline comme décrit dans l'exemple N° 15 et on isole le produit pour obtenir:

a) la pénicilline acide libre : 4,65 g (30,5 %) : solide cristallin incolore :

10 Analyse  $C_{24}H_{23}O_6N_4SI$  Calculé : C 46,31 % ; H 3,72 % ; N 9,00 % ; S 5,15 % ; I 20,39 % Trouvé : C 46,37 % ; H 3,95 % ; N 8,64 % ; S 5,01 % ; I 20,39.

b) le sel de sodium de pénicilline : 5,64 g (35,7 %) : solide non cristallin incolore.

15 EXEMPLE N° 17

D-alpha-(N-p-phénylbenzoyluréido) benzylpénicilline.

On fait réagir une solution de 5,58 g (0,025 mole) d'isocyanate de biphényl-4-carbonyle dans 30 ml de chlorure de méthylène avec 8,73 g (0,025 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre comme décrit dans l'exemple N° 15 et on isole le produit pour obtenir :

a) la pénicilline acide libre : 3,74 g (26,2 %) ; solide cristallin incolore ;

25 Analyse  $C_{30}H_{28}O_6N_4S$  : Calculé C 62,92 % ; H 4,93 % ; N 9,79 % ; S 5,60 % Trouvé C 62,83 % ; H 5,08 % ; N 9,68 % ; S 5,94 %

b) Le sel de sodium de la pénicilline : 7,51 g (50,6 %) : solide non cristallin incolore.

EXEMPLE N° 18

30 D-alpha-(N-3,4-méthylènedioxy-benzoyluréido) benzylpénicilline

On fait réagir une solution de 4,78 g (0,025 mole) d'isocyanate de 3,4-méthylènedioxy-benzoyle dans 30 ml de chlorure de méthylène avec 8,73 g (0,025 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre comme décrit dans l'exemple N° 15 et on isole le produit pour obtenir :

35 a) la pénicilline acide libre : 9,34 g (69,2 %) : solide cristallin incolore :

40 Analyse :  $C_{25}H_{24}O_8N_4S$  : Calculé : C 55,55 % ; H 4,48 % ; N 10,36 % ; S 5,93 % Trouvé : C 55,40 % ; H 4,71 % ; N 9,71 % ; S 5,81 %.

b) Le sel de sodium de la pénicilline : 1,05 g (7,5 %) :  
solide non cristallin incolore.

EXEMPLE N° 19

L-alpha-(N-benzoyluréido) benzylpénicilline.

- 5 On ajoute, en agitant et en refroidissant, une solution de  
2,21 g (0,015 mole) d'isocyanate de benzoyle dans 10 ml de chlo-  
rure de méthylène, à une solution claire de 5,23 g (0,015 mole)  
de L-alpha-aminobenzylpénicilline dans un mélange de 60 ml de  
chlorure de méthylène et 4,5 ml de triéthylamine à 0°C. On agite  
10 le mélange à 0°C pendant deux heures et on traite comme décrit  
dans l'exemple N° 8 pour obtenir 5,63 g (72,5 %) de sel de so-  
dium de la pénicilline sous forme de solide non cristallin inco-  
lore.

EXEMPLE N° 20

15 alpha-(N-benzoyluréido)-2-thiényl-méthylpénicilline

- On ajoute, en agitant et en refroidissant, une solution de  
2,21 g (0,015 mole) d'isocyanate de benzoyle dans 10 ml de chlo-  
rure de méthylène à une solution claire de 5,32 g (0,015 mole)  
d'alpha-amino-2-thiényl-méthylpénicilline (épimère dérivé de l'a-  
cide alpha-amino-2-thiényl-acétique  $[\alpha]_D^{20} = -74^\circ$  (c = 1 % H<sub>2</sub>O)  
20 dans un mélange de 75 ml de chlorure de méthylène et de 4,5 ml de  
triéthylamine à 0°C. On agite le mélange à 0°C pendant deux heu-  
res et on traite comme décrit dans l'exemple N° 8 pour obtenir  
3,82 g (48,6 %) de sel de sodium de pénicilline sous forme de  
25 solide non cristallin incolore.

EXEMPLE N° 21

D-alpha-(N-p-hydroxybenzoyluréido) benzylpénicilline

- On ajoute une solution de 2 g de D-alpha-(p-benzyloxy-  
benzoyluréido) benzylpénicillinate de sodium dans 100 ml d'eau  
30 à un mélange préhydrogéné de 6 g de carbonate de calcium palla-  
dié à 5 % dans 30 ml d'eau et on effectue l'hydrogénation sous  
pression jusqu'à ce que l'hydrogène ne soit plus absorbé. On fil-  
tre le mélange sur de la Célite. On recouvre le filtrat avec 50ml  
d'acétate d'éthyle et on ajuste le pH à 1,5 avec de l'acide  
35 chlorhydrique N. On sépare la couche formée d'acétate d'éthyle  
et on extrait de nouveau la couche aqueuse avec deux fois 50 ml  
d'acétate d'éthyle. On lave les extraits dans l'acétate d'éthyle  
réunis avec 30 ml d'eau et on sèche sur du sulfate de magnésium  
anhydre. On traite la solution anhydre avec 2 ml d'une solution  
40 1,67N de 2-éthyl-h xanoate de sodium dans la méthylisobutylcétone.

On filtre le solide précipité, on lave avec de l'éther anhydre et on sèche sous vide pour obtenir 1,5 g de sel de sodium de la pénicilline (87,7 %) sous forme de solide non cristallin incolore.

EXEMPLE N° 22

5 D-alpha-(benzoyluréido)-p-hydroxy-benzylpénicilline.

On traite 1,46 g (0,004 mole) de D-alpha-amino-p-hydroxy-benzyl-pénicilline dans 20 ml de chlorure de méthylène avec 1,2 ml de triéthylamine et on agite pendant 20 minutes à la température ambiante. On refroidit la solution à 0°C et on ajoute une solution de 0,588 g (0,004 mole) d'isocyanate de benzoyle dans 12 ml de chlorure de méthylène. Quand l'addition est terminée, on agite le mélange pendant deux heures à 0°C. On fait évaporer le chlorure de méthylène à basse température et sous pression réduite et on fait dissoudre le résidu dans 100 ml d'eau. On acidifie la solution aqueuse à un pH de 1,5 avec de l'acide chlorhydrique N en présence de 30 ml d'acétate d'éthyle. On sépare la phase organique et on extrait de nouveau la phase aqueuse avec trois fois 30 ml d'acétate d'éthyle. On lave les extraits dans l'acétate d'éthyle réunis avec 10 ml d'eau, on sèche sur du sulfate de magnésium anhydre et on traite avec 2,4 ml de solution 1,67N de 2-éthylhexanoate de sodium dans la méthylisobutylcétone. On fait évaporer la solution trouble résultante à basse température et sous pression réduite et on triture le résidu avec de l'éther anhydre pour obtenir 0,57 g (27 %) de pénicilline sous forme de solide non cristallin incolore dont on estime la pureté à 53,6 % par analyse colorimétrique avec l'hydroxylamine.

EXEMPLE N° 23

D-alpha-(p-toluènesulfonyluréido) benzylpénicilline.

On agite à la température ambiante pendant 20 minutes 3,49g (0,01 mole) de B-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre dans 20 ml de chlorure de méthylène avec 3 ml de triéthylamine, puis on filtre sur de la Célite. On traite le filtrat clair, refroidi à 0°C en agitant, avec une solution de 1,97 g (0,01 mole) d'isocyanate de p-toluènesulfonyle dans 10 ml de chlorure de méthylène et on agite à 0°C pendant deux heures. On fait évaporer la solution réactionnelle à siccité à basse température et sous pression réduite et on fait dissoudre le résidu dans 100 ml d'eau. On lave la solution aqueuse avec 30 ml d'éther et on acidifie à un pH de 1,5 avec de l'acide chlorhydrique N en présence de 30 ml d'acétate d'éthyl. On sépare la phase organique et on extrait d

nouv au la phase aqu use av deux fois 30 ml d'acétate d'éthyl .  
On lave l s extraits organiques r'unis avec 10 ml d'eau, on sèche sur du sulfate de magnésium anhydre et on traite avec 6 ml d'une solution 1,67 N de 2-éthylhexanoate de sodium dans la méthylisobutylcétone. On filtre le solide précipité, on le lave avec de l'éther anhydre et on sèche sous vide pour obtenir 5 g (88 %) de sel de sodium de la pénicilline, sous forme de solide non cristallin incolore dont la pureté est estimée à 95,8 % par analyse colorimétrique avec l'hydroxylamine.

10

EXEMPLE N° 24D-alpha-(benzènesulfonyluréido) benzylpénicilline.

On ajoute, en agitant et en refroidissant, 4,57 g (0,025 mole) d'isocyanate de benzènesulfonyle dans 30 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de 8,73 g (0,025 mole) de D-alpha-amino-benzylpénicilline anhydre dans un mélange de 50 ml de chlorure de méthylène et de 7,5 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant deux heures et on traite comme décrit dans l'exemple N° 23 pour obtenir 10,73 g (77,4 %) de sel de sodium de la pénicilline sous forme de solide non cristallin incolore dont on estime la pureté à 99 % par analyse colorimétrique avec l'hydroxylamine.

20

EXEMPLE N° 25D-alpha-(p-chlorobenzènesulfonyluréido) benzylpénicilline.

On ajoute, en agitant et en refroidissant, une solution de 3,87 g (0,0178 mole) d'isocyanate de p-chlorobenzènesulfonyle dans 20 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de 6,21 g (0,178 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline dans un mélange de 36 ml de chlorure de méthylène et de 5,4 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant deux heures et on traite comme décrit dans l'exemple n° 23 pour obtenir 6,49 g (61,8 %) de sel de sodium de la pénicilline sous forme de solide non cristallin incolore dont on estime la pureté à 93 % par analyse colorimétrique avec l'hydroxylamine.

25

30

EXEMPLE N° 26D-alpha-(méthanesulfonyluréido) benzylpénicilline.

On ajoute, en agitant et en refroidissant, une solution de 3,4 g (0,028 mole) dans 15 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de 9,77 g (0,028 mole) de D-alpha-amino benzylpénicilline anhydre dans un mélange de 110 ml de chlorure de méthylène et de 8,6 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange

40

pendant deux heures à 0°C et on traite comme décrit dans l'ex m-  
ple N° 23 pour obtenir 10,24 g (75,9 %) de sel de sodium de la  
pénicilline sous forme de solide cristallin incolore.

EXEMPLE N° 27

5 D-alpha-(p-nitrobenzènesulfonyluréido) benzylpénicilline.

On ajoute, en refroidissant et en agitant une solution de  
6,2 g (0,027 mole) dans 15 ml de chlorure de méthylène à une  
solution claire de 9,5 (0,027 mole) de D-alpha-aminobenzylpéni-  
cilline anhydre dans un mélange de 110 ml de chlorure de méthylène  
10 lène et de 8,4 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange  
pendant deux heures à 0°C et on traite comme dans l'exemple N° 23  
pour obtenir le sel de sodium de la pénicilline (12,7 g, 78,8 %)  
sous forme de solide non cristallin jaune pâle.

Le tableau suivant illustre l'activité antibactérienne in  
15 vitro (exprimée en Concentrations Inhibitrices Minimales en mcg/  
ml) de la pénicilline suivant l'invention sur un choix de bacté-  
ries Gram-positives et Gram-négatives. Le tableau comporte les  
valeurs correspondantes pour la pénicilline G, l'ampicilline et  
la carbénicilline à des fins de comparaison et il montre que la  
20 pénicilline suivant l'invention possède un spectre exceptionnel-  
lement large d'activité antibactérienne.



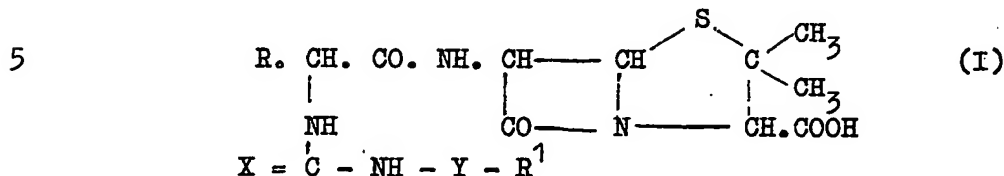
Pénicilline	Staph. Oxford	Strep. faecalis	Strep. pneumoniae	E. coli	Salm. typhi	Shigella flexneri	Proteus mirabilis	Proteus morganii	Pseudomonas pyocyanea
Pénicilline G	0,02	2,5	0,02	25	2,5	12,5	5	500	>500
Ampicilline	0,05	1,25	0,1	2,5	0,25	1,25	1,25	62,5	>250
Carbénicilline	1,25	125	2,5	5	5	12,5	12,5	5	50
1	1,25	25	0,5	50	25	25	5	125	50
2	0,12	2,5	0,1	125	12,5	125	25	500	>500
3	0,12	1,2	0,02	12,5	12,5	5	5	12,5	125
4	0,25	1,25	0,25	12,5	12,5	5	12,5	50	125
5	0,12	1,25	0,02	5	5	5	5	5	125
6	0,12	1,25	0,1	5	5	2,5	5	5	125
7	0,1	1,25	0,02	12,5	12,5	5	5	12,5	12,5
8	0,25	1,25	0,01	5	5	2,5	1,25	5	12,5
9	0,01	1,25	0,01	5	5	5	25	5	12,5
10	-	0,5	-	12,5	12,5	5	12,5	12,5	125
11	0,12	1,25	0,05	25	12,5	12,5	5	50	125
12	-	0,5	-	12,5	12,5	5	12,5	12,5	125
13a	0,5	1,25	-	25	12,5	12,5	25	125	500
13b	0,5	1,25	-	50	25	25	12,5	125	>500
13c	0,25	1,25	-	25	12,5	12,5	12,5	50	250
13d	0,12	1,25	-	12,5	12,5	12,5	12,5	25	250
13e	0,25	1,25	0,02	12,5	25	5	12,5	12,5	500
13f	1,25	1,25	< 0,01	5	12,5	5	12,5	12,5	125

Pénicilline	Staph. Oxford	Strep. feacalis	Strep. pneumoniae	E. coli	Salm. typhi	Shigella flexneri	Proteus mirabilis	Proteus morganii	Pseudomonas pyocyanea
14a	0,5	1,25	0,01	12,5	12,5	12,5	5	12,5	12,5
14b	0,12	1,25	0,01	12,5	12,5	5	5	12,5	12,5
14c	0,25	1,25	-	5	5	5	2,5	12,5	12,5
14d	0,5	2,5	-	50	25	25	12,5	500	25
14e	0,25	2,5	-	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	25
14f	0,5	2,5	-	25	25	12,5	12,5	25	50
14g	0,12	12,5	-	25	25	12,5	12,5	25	25
14h	-	5	< 0,01	5	12,5	5	5	5	12,5
14i	0,1	2,5	0,02	12,5	12,5	12,5	2,5	12,5	50
14j	0,5	2,5	0,05	25	25	12,5	5	25	50
14k	0,25	1,25	< 0,01	5	5	2,5	2,5	2,5	12,5
14l	0,5	50	0,1	12,5	2,5	50	1,25	250	500
14m	0,25	2,5	0,02	25	25	12,5	5	12,5	125
14n	1,25	1,25	< 0,01	25	5	5	50	12,5	25
14p	0,5	2,5	0,02	25	5	12,5	2,5	125	12,5
14q	0,25	1,25	0,05	25	12,5	12,5	12,5	25	25
14r	1,25	12,5	0,12	12,5	12,5	12,5	2,5	250	250
14s	1,25	5	< 0,01	50	25	25	25	125	125
14t	0,25	1,25	< 0,01	12,5	5	5	12,5	12,5	5
14u	0,12	1,25	< 0,01	12,5	5	5	2,5	25	12,5
14v	0,5	5	0,1	25	50	25	25	250	250
15	0,25	2,5	0,02	25	12,5	12,5	2,5	12,5	25

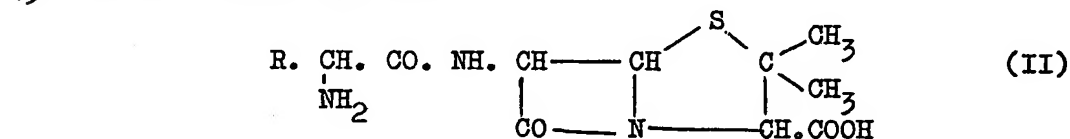
Pénicilline	Staph. Oxford	Strep. faecalis	Strep. pneumoniae	E.coli	Salm. typhi	Shigella flexneri	Proteus mirabilis	Proteus morganii	Pseudomonas pyocyanea
16	0,12	1,25	< 0,01	12,5	12,5	5	5	25	25
17	0,05	0,5	< 0,01	5	5	2,5	2,5	12,5	25
18	0,1	-	< 0,01	12,5	12,5	5	25	25	12,5
19	0,5	5	0,1	> 500	> 500	500	500	> 500	> 500
20	0,1	1,25	< 0,01	25	12,5	12,5	5	12,5	25
21	0,25	1,25	< 0,01	12,5	5	5	2,5	50	12,5
22	0,5	2,5	0,02	25	25	12,5	12,5	25	25
23	1,25	25	-	25	25	25	2,5	50	50
24	0,5	25	0,12	25	25	12,5	0,5	125	50
25	0,5	12,5	0,02	12,5	12,5	12,5	0,5	-	50
26	2,5	25	0,5	12,5	12,5	12,5	0,5	500	> 500
27	2,5	12,5	0,5	50	50	25	5	250	500

## R E V E N D I C A T I O N S

1.- Procédé pour la préparation d'une pénicilline de formule générale :



et ses sels non toxiques, formule dans laquelle R est un groupe phényle, phényle substitué ou thiényle, R<sup>1</sup> est un groupe alcoyle alcényle, aryle, aralcoyle, alcoyloxy, aryloxy, aralcoyloxy, alcoylthio, arylthio, aralcoylthio ou hétérocyclique pouvant être substitué, X est un atome d'oxygène ou de soufre, et Y est CO ou SO<sub>2</sub>, caractérisé en ce qu'on fait réagir une alpha-aminopénicilline de formule générale :



avec un isocyanate ou isothiocyanate de formule générale

20  $\text{R}^1 - \text{Y} - \text{N} = \text{C} = \text{X}$

2.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'alpha-aminopénicilline est la D-alpha-amino-benzyl-pénicilline.

3.- Pénicilline, ses variétés et leurs sels non toxiques

25 suivant la revendication 1, préparés par le procédé suivant la revendication 1 ou 2.